

(12) МЕЖДУНАРОДНАЯ ЗАЯВКА, ОПУБЛИКОВАННАЯ В
СООТВЕТСТВИИ С ДОГОВОРом О ПАТЕНТНОЙ КООПЕРАЦИИ (РСТ)

(19) Всемирная Организация
Интеллектуальной Собственности
Международное бюро

(43) Дата международной публикации
04 июля 2019 (04.07.2019)



(10) Номер международной публикации
WO 2019/132701 A1

(51) Международная патентная классификация :
A 61B 3/02 (2006.01) A 61B 3/10 (2006.01)

SI, SK, SM, TR), O API (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN,
GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(21) Номер международной заявки : PCT/RU2017/001004

(22) Дата международной подачи :
28 декабря 2017 (28.12.2017)

(25) Язык подачи : Русский

(26) Язык публикации : Русский

Декларации в соответствии с правилом 4.17:

- касающаяся права заявителя надавать заявку на патент и получать его (правило 4.17 (i))
- об авторстве изобретения (правило 4.17 (iv))

Опубликована :

- с отчётом о международном поиске (статья 21.3)

(71) Заявитель : КРАВЧУК , Ольга Владимировна
(**KRAVCHUK, Ol'ga Vladimirovna**) [RU/RU]; ул. Сер-
гея Эйзенштейна , 2, кв. 259 Москва , 129226, Moscow
(RU).

(81) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида национальной охраны) : AE, AG, AL, AM,
AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ,
CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP,
KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME,
MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ,
OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA,
SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN,
TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Указанные государства (если не указано иначе, для
каждого вида региональной охраны) : ARIPO (BW, GH,
GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ,
UG, ZM, ZW), евразийский (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU,
TJ, TM), европейский патент (AL, AT, BE, BG, CH, CY,
CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT,
LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE,

(54) Title: METHOD FOR PRODUCING A TYPOLOGY OF HUMAN HEREDITARY KERATECTASIAS

(54) Название изобретения : СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТИПОЛОГИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ КЕРАТЭКТАЗИЙ ЧЕЛОВЕКА

(57) Abstract: The invention relates to the field of medicine, specifically to ophthalmology. To produce a typology of hereditary keratectasias, at least six types of hereditary keratectasias are distinguished and diagnosed, including isolated keratoconus, keratoconus as a part of syndromes, keratoconus in combination with other eye conditions, keratoglobus, pellucid degeneration, and hereditary keratitis, on the basis of conducting pre-clinical laboratory studies, including biological-molecular studies, immunological studies, immunohistochemical studies, biochemical studies, morphological studies, and electron microscope studies; conducting clinical ophthalmological studies and general syndromological studies; conducting instrument-based studies of the eyes and other human systems and organs; and conducting genetic counseling. The method allows for the preventative and surgical treatment of keratectasia depending on the type of keratectasia and the anatomical degree of damage.

(57) Реферат : Изобретение относится к области медицины , а именно к офтальмологии . Для получения типологии наследственных кератэктазий проводят разграничение и диагностирование не менее шести типов наследственных кератэктазий , включающих изолированный кератоконус ; кератоконус , входящий в состав синдромов ; кератоконус , сочетанный с другой патологией органа зрения ; кератоглобус ; пеллюцидную дегенерацию ; наследственный кератит на основании выполнения доклинических лабораторных исследований , включая молекулярно - биологические , иммунологические , иммуногистохимические , биохимические , морфологические , электронно - микроскопические ; клинических офтальмологических и общих синдромологических исследований ; аппаратно - инструментальных исследований органа зрения и других систем и органов человека , медико - генетического консультирования . Способ позволяет осуществить профилактику и хирургическое лечение кератэктазий в зависимости от ее типа и анатомического уровня поражения .

WO 2019/132701 A1

СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ТИПОЛОГИИ НАСЛЕДСТВЕННЫХ КЕРАТЭКТАЗИЙ ЧЕЛОВЕКА

Изобретение относится к офтальмологии . Распространенность
5 наследственных кератэктазий человека составляет , в зависимости от
популяции и ряда других факторов , от 20 до 50 человек на 100 тысяч
населения . Кератэктазий - патологические нарушения анатомически
нормальной формы роговой оболочки глаза могут быть обусловлены
генетическим факторами (наследственные состояния), а также
10 возникать в ходе онтогенеза в результате воздействия внешних причин
(вторичные кератэктазий).

Наследственные кератэктазий включают не менее шести
различных типов , а именно : изолированный кератоконус ; кератоконус ,
входящий в состав синдромов ; кератоконус , сочетанный с другой
15 патологией органа зрения ; кератоглобус ; пеллюцидную дегенерацию ;
наследственный кератит .

У пациентов с наследственными кератэктазиями в раннем и
молодом возрасте развивается протрузия (выпячивание) поверхности
роговицы , обуславливающая возникновение высокой миопии ,
20 неправильного астигматизма , существенного снижения остроты
зрения и нарушения других функций органа зрения .
Вышеперечисленное ведет к ухудшению качества жизни , слепоте и
слабовидению , следствием которых является инвалидизация и
социальная дезадаптация индивидуумов и семей . Возникает
25 необходимость в значительных финансовых затратах в случае
возникновения необходимости в хирургическом лечении

Предлагаемый фундаментально -ориентированный системный
подход в разграничении и диагностировании не менее шести типов

наследственных кератэктазий позволяет осуществлять профилактику
30 и лечение пациентов с определенным типом наследственной
кератэктазии , включая хирургическое лечение подтвержденного типа
кератэктазии в зависимости от анатомического уровня поражения .

Аналогом является способ , описанный в статье «The Genetics
of keratoconus» Ophthalmol Clin N Am 16 (2003) 607-620. Способ ,
35 описанный в аналоге , позволяет классифицировать и клинически
исследовать основные группы кератоконуса (изолированный в
сочетании с редкими общими генетическими заболеваниями ,
кератоконус в сочетании с часто встречающимися синдромами ,
изолированный кератоконус без других сопутствующих
40 патологических состояний), определять частные случаи
кератотопографических индексов , осуществлять эмпирический
немолекулярный генетический анализ . Однако данный способ имеет
существенные недостатки . Он не позволяет проводить
дифференциальную диагностику наследственных и вторичных
45 кератэктазий , не предлагает использовать новейшие
инструментальные исследования - оптическую когерентную
томографию разных отделов глазного яблока у пациентов с
кератэктазиями различного генеза , не разграничивает различные типы
кератэктазий на основе фундаментально -ориентированного
50 комплексного подхода , не предлагает способы медико -генетического
консультирования в различных случаях кератэктазий , не предлагает
методы хирургического лечения в зависимости от стадии
патологического процесса и анатомического уровня поражения
роговой оболочки глаза человека

55 Ближайшим аналогом (прототипом) является способ ,
описанный в статье «The genetics of keratoconus: A Review» Reprod

Syst Sex Disord. PMC 2013 June 19 P. 1-19. Способ , описанный в ближайшем аналоге , позволяет исследовать фундаментальные аспекты развития , а именно хромосомные локусы изолированного кератоконуса ; гены , ответственные за развитие данного типа наследственной кератэктазии , а также определять на генетическом уровне связанные с кератоконусом сопутствующие местные и синдромные патологии . Однако данный способ имеет существенные недостатки . Он не позволяет разграничить и диагностировать разные (не менее шести) типов наследственных кератэктазий , которые , помимо кератоконуса , включает кератоконус , входящий в состав синдромов ; кератоконус , сочетанный с другой патологией органа зрения ; кератоглобус ; пеллюцидную дегенерацию ; наследственный кератит , не предлагает лечение и профилактику определенного типа кератэктазии . Последнее в существенной мере оказывает влияние на результат хирургического лечения и профилактики пациентов с различными типами кератэктазий .

Задачей , на решение которой направлено изобретение , является разработка фундаментально -ориентированной типологии наследственных кератэктазий , включающей разграничение и диагностирование не менее шести типов наследственных кератэктазий , включающих изолированный кератоконус ; кератоконус , входящий в состав синдромов ; кератоконус , сочетанный с другой патологией органа зрения ; кератоглобус ; пеллюцидную дегенерацию ; наследственный кератит .

Техническим результатом является получение модели , реализующей способ , заключающийся в определении критериев отличия не менее шести типов наследственных кератэктазий , дифференциальной диагностики наследственных и вторичных

85 кератэктазий , установления сопутствующих местных (на уровне органа зрения) и системных (на уровне организма человека) патологических признаков , влияющих на определение данного типа кератэктазии .

Достигается это тем , что реализуют способ получения

90 типологии наследственных кератэктазий человека , включающий исследование изолированного кератоконуса , отличающийся тем , что осуществляют разграничение и диагностирование не менее шести типов наследственных кератэктазий , включающих изолированный кератоконус ; кератоконус , входящий в состав синдромов ; кератоконус ,

95 сочетанный с другой патологией органа зрения ; кератоглобус ; пеллюцидную дегенерацию ; наследственный кератит , на основании выполнения доклинических лабораторных исследований - культуральных , биотехнологических , молекулярно -биологических - полимеразной цепной реакции , секвенирование , биоинформационный

100 анализ , иммунологические , иммуногистохимические , биохимические , морфологические , электронно -микроскопические ; клинических офтальмологических исследований : визометрические , рефрактометрические , офтальмометрические , биомикроскопические , офтальмоскопические , других - по показаниям ; аппаратно -

105 инструментальных исследований — кератотопографические , оптическую когерентную томографию различных отделов глазного яблока , других - по показаниям , общее синдромологическое исследование с использованием доклинических лабораторных , клинических , аппаратно -инструментальных , иммунологических ,

110 иммуногистохимических , биохимических , морфологических , электронно -микроскопических способов обследования систем и органов организма человека , также медико -генетическое

консультирование , далее на основании типа наследственной кератэктазии , установленного клинически и подтвержденного 115 дополнительными методами исследованиями , включающими фундаментальные , осуществляют лечение и профилактику пациентов с определенным типом наследственной кератэктазии , которое также может включать хирургическое лечение подтвержденного типа кератэктазии в зависимости от анатомического уровня поражения .

120 Сущность изобретения подтверждается и поясняется описанными ниже примерами и фиг. 1-3: на фиг. 1 изображена биомикроскопия правого глаза пациента ; на фиг. 2 - биомикроскопия левого глаза пациента ; на фиг. 3 - вид правого глаза пациента после кератопластики .

125 Пример 1.

Пациент С., 1990 года рождения , (на момент осмотра 25 лет), обратился с жалобами на снижение остроты зрения обоих глаз , искажение формы предметов . В ходе медико -генетического консультирования у ближайших родственников аналогичных 130 заболеваний органа зрения , а также признаков синдромальной патологии не выявлено . Молекулярно -генетическое тестирование образцов крови не проводилось в связи с отсутствием возможности релевантной диагностики на территории Российской Федерации .

При клиническом офтальмологическом исследовании острота 135 зрения правого глаза 0,02 sph (-)2,0 cyl (-)4,5 ax 80°=0,6; острота зрения левого глаза 0,01 sph (-12,0)=0,2; границы поля зрения обоих глаз в пределах нормы . Биомикроскопически на обоих глазах отмечено опущение вершины роговицы книзу (более выражено на левом глазу) (симптом Мунсона), участок истончения роговицы снизу , 140 отделенный от лимба здоровой тканью , без повреждения

поверхностных слоев . Радужная оболочка обоих глаз без особенностей . При аппаратном исследовании - неинвазивном прижизненном ультраструктурном анализе - конфокальной микроскопии - выявлены патоморфологические признаки ,
145 характерные для кератэктазии : на правом глазу выраженный плеоморфизм и полимегетизм заднего эпителия роговицы . В пределах центра - снижение рефлексивности субэпителиального нервного сплетения , активация стромальных нервов , появление «активных » клеток , псевдокератинизация , изменение цитоархитектоники
150 эпителия . На левом глазу - многочисленные горизонтальные и вертикальные стрии (складки) в поверхностных слоях стромы , выраженный плеоморфизм и полимегетизм заднего эпителия роговицы , активированные эпителиоциты на вершине .

При аппаратном исследовании - оптической когерентной
155 томографии переднего отдела глаза - на пахиметрической карте правого глаза выявлены умеренное истончение центральных отделов роговицы **470-520** мкм (при норме **520-560** мкм), смещение верхушки (апекса) роговицы в нижне -темпоральные отделы . На пахиметрической карте левого глаза - выраженное истончение
160 центральных отделов роговицы **390-410** мкм (при норме **520-560** мкм), умеренное смещение верхушки (апекса) роговицы в нижне - темпоральные отделы . На томограмме правого глаза - неравномерное умеренное истончение роговицы в центральных (**500** мкм) и парацентральных (**421** мкм) отделах , на томограмме левого глаза -
165 неравномерное выраженное истончение роговицы в центральных (**416** мкм) и парацентральных (**326** мкм) отделах .

В результате комплексного медико -биологического анализа статуса пациента поставлен диагноз : кератэктазия обоих глаз

(пеллюцидная дегенерация), проведено лечение - оптическая
170 коррекция жесткими газопроницаемыми контактными линзами, обладающими свойством мультикривизны. Примененная оптическая коррекция привела к существенному повышению остроты зрения (на левом глазу до 0,5; на правом глазу до 1,0), улучшила качество жизни и обеспечила социальную реабилитацию пациента.

175 Пример 2.

Пациент К., 1991 года рождения, (на момент первичного обращения 22 года), обратился с жалобами на резкое падение остроты зрения правого глаза и умеренное снижение остроты зрения левого глаза, затуманивание зрения правого глаза. Из анамнеза: снижение
180 зрения обоих глаз началось с возраста 18 лет. В ходе прицельного опроса пациент сообщил, что иногда им отмечается сердцебиение (экстрасистолия) после физической нагрузки.

В ходе медико-генетического консультирования у ближайших родственников аналогичных заболеваний органа зрения не
185 установлено. В результате эхокардиографического исследования сердца подтвержден феномен пролабирования стенок двустворчатого клапана.

При клиническом офтальмологическом исследовании острота зрения правого глаза 0,07 не корригирует (в связи с выраженной
190 протрузией роговицы и наличием помутнений в центральных и парацентральных отделах роговой оболочки). Острота зрения левого глаза составляет 0,5, не корригирует. Границы поля зрения обоих глаз в пределах нормы. Биомикроскопически на правом глазу отмечаются складки и трещины десцеметовой мембраны, центр роговицы резко
195 истончен, четко выражено опущение центра роговицы и увеличение глубины передней камеры глаза. Форма роговицы конусовидная. В

поверхностных и глубоких слоях стромы присутствуют очаги помутнений (фиг.1). Кератотопографически отмечается тотальное неравномерное истончение роговицы, наиболее выраженное в
200 центральных и парацентральных сегментах (до 200 мкм).

Биомикроскопически на левом глазу выявлены складки и трещины десцеметовой мембраны (фиг.2), истончение центра роговицы, опущение центра роговицы и увеличение глубины передней камеры глаза, подтвержденных аппаратными методами исследования
205 (кератотопографией и эхобиометрией).

В результате комплексного медико-биологического анализа статуса пациента поставлен диагноз: кератоконус, входящий в состав синдромов (сочетанный с синдромом митрального клапана): кератоконус 4 стадии правого глаза, кератоконус 2 стадии левого глаза.
210 Пациенту по клиническим показаниям проведена субтотальная сквозная кератопластика (пересадка роговицы с заменой всех слоев пораженной роговой оболочки) на правом глазу (через год после хирургического лечения острота зрения повысилась до 0,8 с коррекцией) (фиг.3); на левом глазу выполнена оптическая коррекция
215 жесткими газопроницаемым линзами с повышением корригированной остроты зрения до 0,8.

Положительным результатом предложенного изобретения является применение модели, реализующей способ, определения критериев отличия не менее шести типов наследственных
220 кератэктазий, дифференциальной диагностики наследственных и вторичных кератэктазий, установления сопутствующих местных (на уровне органа зрения) и системных (на уровне организма человека) патологических признаков, влияющих на определение данного типа кератэктазий. В результате осуществляют лечение и профилактику

225 пациентов с определенным типом наследственной кератэктазии ,
которое также может включать хирургическое лечение
подтвержденного типа кератэктазии в зависимости от анатомического
уровня поражения .

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ получения типологии наследственных кератэктазий человека , включающий исследование изолированного кератоконуса ,
5 отличающийся тем , что осуществляют разграничение и диагностирование не менее шести типов наследственных кератэктазий , включающих изолированный кератоконус ; кератоконус , входящий в состав синдромов ; кератоконус , сочетанный с другой патологией органа зрения ; кератоглобус ; пеллюцидную дегенерацию ;
10 наследственный кератит , на основании выполнения доклинических лабораторных исследований - культуральных , биотехнологических , молекулярно -биологических - полимеразной цепной реакции , секвенирование , биоинформационный анализ , иммунологические , иммуногистохимические , биохимические , морфологические ,
15 электронно -микроскопические ; клинических офтальмологических исследований : визометрические , рефрактометрические , офтальмометрические , биомикроскопические , офтальмоскопические , других - по показаниям ; аппаратно -инструментальных исследований - кератотопографические , оптическую когерентную томографию
20 различных отделов глазного яблока , других - по показаниям , общее синдромологическое исследование с использованием доклинических лабораторных , клинических , аппаратно -инструментальных , иммунологических , иммуногистохимических , биохимических , морфологических , электронно -микроскопических способов
25 обследования систем и органов организма человека , также медико - генетическое консультирование , далее на основании типа наследственной кератэктазий , установленного клинически и подтвержденного дополнительными методами исследования ,

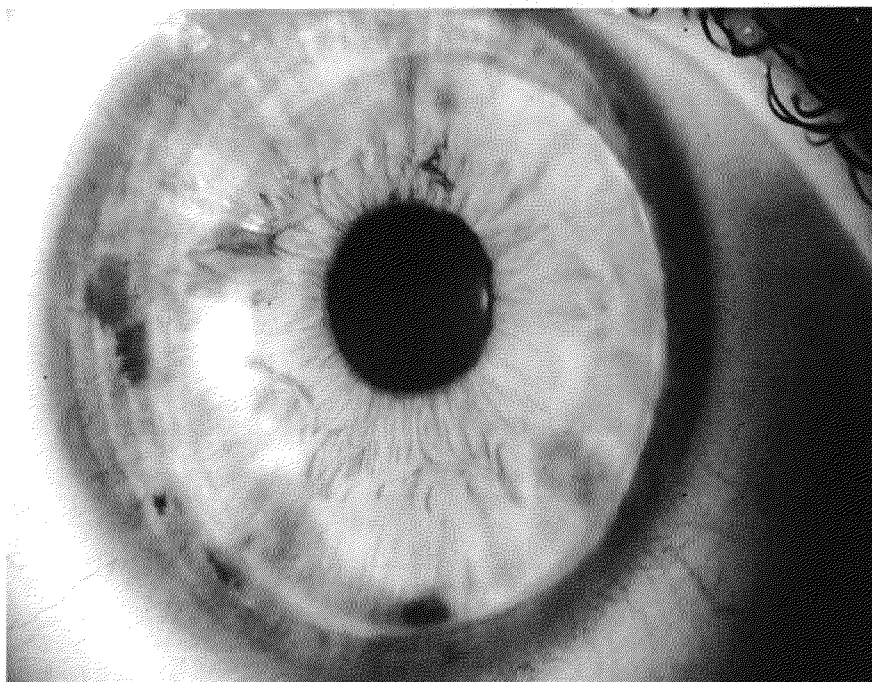
30 включающими фундаментальные , осуществляют лечение и профилактику пациентов с определенным типом наследственной кератэктазии , которое также может включать хирургическое лечение подтвержденного типа кератэктазии в зависимости от анатомического уровня поражения .



Фиг. 1



Фиг. 2.



Фиг.3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2017/001004

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61B 3/02 (2006.01); A61B 3/10 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61B 3/00, 3/02, 3/10, 3/13

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

PatSearch (RUPTO internal), Esp@cenet, PAJ, USPTO, Information Retrieval System of FIPS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	IZMAILOVA S.B. Mediko-tehnologicheskaya sistema khirurgicheskogo lecheniya progressirujuschikh keratektazy razlichnogo geneza. Dissertatsiya na soiskanie uchenoi stepeni doktora meditsinskikh nauk, Moscow, 2014, p. 22, par. 5, p. 29, par. 4, p. 40, par. 4, p. 42, par. 1, p. 91, par. 1, p. 94, p. 204, par. 1, p. 239-244, p. 246, lines 2-3	1
Y	FABRIKANTOV O. L. et al. Etiologiya, patogenez, klinika, klassifikatsiya, lechenie keratokonusa (obzor literatury). Sibirsky nauchny meditsinsky zhurnal, 2017, tom 37, N° 4, p. 64, col. 1, p. 65, col. 2, par. 3	1
Y	RABINOWITZ Yaron S. Keratoconus. Survey of Ophthalmology, 1998, vol. 42, N° 4, pp. 297-312, p. 301-305, p. 308, p. 312, col. 1, par. 4	1
Y	KHALED Mariam Lotfy et al. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. BioMed Research International, 2017, p. 5, col. 1, par. 4, p. 6, 8, p. 9, col. 1, par. 2	1



Further documents are listed in the continuation of Box C.



See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

“A” document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

“E” earlier application or patent but published on or after the international filing date

“L” document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

“O” document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

“P” document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

“T” later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

“X” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

“Y” document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

“&” document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 August 2018 (20.08.2018)

Date of mailing of the international search report

20 September 2018 (20.09.2018)

Name and mailing address of the ISA/
RU

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/RU 2017/001 004

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	KENNEY M. Cristina et al. Increased Levels of Catalase and Cathepsin V/L2 but Decreased TIMP-1 in Keratoconus Corneas: Evidence that Osidative Stress Plays a Role in This Disorder. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2005, vol. 46, no. 5, c. 823, col. 1	1

ОТЧЕТ О МЕЖДУНАРОДНОМ ПОИСКЕ

Номер международной заявки

PCT/RU 2017/001004

А. КЛАССИФИКАЦИЯ ПРЕДМЕТА ИЗОБРЕТЕНИЯ <i>A61B 3/02 (2006.01)</i> <i>A61B 3/10 (2006.01)</i> Согласно Международной патентной классификации МПК		
В. ОБЛАСТЬ ПОИСКА Проверенный минимум документации (система классификации с индексами классификации) A61B 3/00, 3/02, 3/10, 3/13 Другая проверенная документация в той мере, в какой она включена в поисковые подборки Электронная база данных, использовавшаяся при поиске (название базы и, если, возможно, используемые поисковые термины) PatSearch (RUPTO internal), Esp@cenet, PAJ, USPTO, Information Retrieval System of FIPS		
С. ДОКУМЕНТЫ, СЧИТАЮЩИЕСЯ РЕЛЕВАНТНЫМИ:		
Категория*	Цитируемые документы с указанием, где это возможно, релевантных частей	Относится к пункту №
Y	ИЗМАЙЛОВА С.Б. Медико-технологическая система хирургического лечения прогрессирующих кератэктазий различного генеза. Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук, Москва, 2014, с. 22, абзац 5, с. 29, абзац 4, с. 40, абзац 4, с. 42, абзац 1, с. 91, абзац 1, с. 94, с. 204, абзац 1, с. 239-244, с. 246, строки 2-3	1
Y	ФАБРИКАНТОВ О.Л. и др. Этиология, патогенез, клиника, классификация, лечение кератоконуса (обзор литературы). Сибирский научный медицинский журнал, 2017, том 37, № 4, с. 64, кол. 1, с. 65, кол. 2, абзац 3	1
Y	RABINOWITZ Yaron S. Keratoconus. Survey of Ophthalmology, 1998, vol. 42, № 4, pp. 297-312, с. 301-305, с. 308, с. 312, кол. 1, абзац 4	1
Y	KHALED Mariam Lotfy et al. Molecular and Histopathological Changes Associated with Keratoconus. BioMed Research International, 2017, с. 5, кол. 1, абзац 4, с. 6, 8, с. 9, кол. 1, абзац 2	1
Y	KENNEY M. Cristina et al. Increased Levels of Catalase and Cathepsin V/L2 but Decreased TIMP-1 in Keratoconus Corneas: Evidence that Oxidative Stress Plays a Role in This Disorder. Investigative Ophthalmology & Visual Science, 2005, vol. 46, no. 5, с. 823, кол. 1	1
☐ последующие документы указаны в продолжении графы С. ☐ данные о патентах-аналогах указаны в приложении		
* Особые категории ссылочных документов: “А” документ, определяющий общий уровень техники и не считающийся особо релевантным “Е” более ранняя заявка или патент, но опубликованная на дату международной подачи или после нее “L” документ, подвергающий сомнению притязание(я) на приоритет, или который приводится с целью установления даты публикации другого ссылочного документа, а также в других целях (как указано) “О” документ, относящийся к устному раскрытию, использованию, экспонированию и т.д. “Р” документ, опубликованный до даты международной подачи, но после даты испрашиваемого приоритета	“Т” более поздний документ, опубликованный после даты международной подачи или приоритета, но приведенный для понимания принципа или теории, на которых основывается изобретение “Х” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает новизной или изобретательским уровнем, в сравнении с документом, взятым в отдельности “У” документ, имеющий наиболее близкое отношение к предмету поиска; заявленное изобретение не обладает изобретательским уровнем, когда документ взят в сочетании с одним или несколькими документами той же категории, такая комбинация документов очевидна для специалиста “&” документ, являющийся патентом-аналогом	
Дата действительного завершения международного поиска 20 августа 2018 (20.08.2018)	Дата отправки настоящего отчета о международном поиске 20 сентября 2018 (20.09.2018)	
Наименование и адрес ISA/RU: Федеральный институт промышленной собственности, Бережковская наб., 30-1, Москва, Г-59, ГСП-3, Россия, 125993 Факс: (8-495) 531-63-18, (8-499) 243-33-37	Уполномоченное лицо: Н. Лебедева Телефон № (495)531-64-81	